

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-25238

(43) 公開日 平成9年(1997)1月28日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 38/00			A 6 1 K 37/02	
9/107			9/107	E
				U
9/14			39/00	G
38/22			39/02	
審査請求 未請求 請求項の数 8 F D (全 10 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平7-197919

(22) 出願日 平成7年(1995)7月12日

(71) 出願人 391043055

株式会社エルティーティー研究所  
神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1

(72) 発明者 水 島 裕

東京都世田谷区梅丘1丁目1番11号

(72) 発明者 小 坂 康 雄

千葉県松戸市千駄堀1484-23

(72) 発明者 細 川 佳 代 子

熊本県熊本市黒髪4-610

(72) 発明者 永 田 良 三

熊本県熊本市東町4丁目17番2-302

(74) 代理人 弁理士 高橋 剛

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経鼻投与用製剤

(57) 【要約】

【目的】 ワクチン又は薬効を有する活性ペプチドを含む経鼻投与用製剤を疾病の予防又は治療に対して提供する。

【構成】 平均粒子径が 200  $\mu$ m 以下のイオン交換樹脂の粉末に、有効投与量のワクチン又は薬効を有する活性ペプチドを配合した懸濁液又は粉末状製剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 イオン交換樹脂又は吸着樹脂の粉末の各々を単独に又は2種以上併用しつつ、これにワクチン又は薬効を有する活性ペプチドを配合した懸濁液又は粉末の経鼻投与用製剤。

【請求項2】 イオン交換樹脂が陽イオン交換樹脂であることを特徴とする請求項1に記載の経鼻投与用製剤。

【請求項3】 イオン交換樹脂又は吸着樹脂粉末の平均粒子径が $200\mu\text{m}$ 以下である請求項1又は2のいずれかに記載の経鼻投与用製剤。

【請求項4】 ワクチンがジフテリア、百日咳、麻疹、風疹、インフルエンザ、日本脳炎、ワイル病、コレラ、おたふくかぜ、水痘、ウィルス性肝炎、破傷風、及びBCGである請求項1に記載の経鼻投与用製剤。

【請求項5】 薬効を有する活性ペプチドがペプチドホルモン、生理活性蛋白及び酵素蛋白である請求項1に記載の経鼻投与用製剤。

【請求項6】 薬効を有する活性ペプチドがインシュリン、カルシトニン、エルカトニン、サケカルシトニン、酢酸プセレリン (Gn-RH 誘導体)、酢酸リユープロレリン (LH-RH 誘導体)、ソマトロピン及びグルカゴンである請求項1に記載の経鼻投与用製剤。

【請求項7】 ワクチン又は薬効を有する活性ペプチドと各種塩類、蛋白質、アミノ酸、及び糖類等との混合物をイオン交換樹脂又は吸着樹脂粉末に配合した請求項1又は2のいずれかに記載の経鼻投与用製剤。

【請求項8】 請求項1又は2のいずれかに記載の経鼻投与用製剤に、緩衝剤、各種滑沢剤、水溶性高分子粉末、油脂類、多価アルコール類、糖類粉末、アミノ酸類粉末、水溶性の酸及び塩基とその塩類、香料、及びキレート剤の各々を単独に又はこれらの二種類以上を併用して加えた請求項1又は2のいずれかに記載の経鼻投与用製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術】 本発明はワクチン又はペプチドホルモン、生理活性蛋白及び酵素蛋白等の薬効を有する活性ペプチドを含む経鼻投与用製剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 近年、分子生物学やペプチド合成技術の進歩に従いワクチン用抗原物質や薬効を有する活性ペプチドの供給能力が高まった。

【0003】 ワクチンに関しては現在、開発途上国を対象にジフテリア、百日咳、ポリオ、麻疹及び結核の予防接種の拡大計画が国際的に行われている。特に子供用ワクチンの計画においては、①注射によらないワクチンによる副反応（作用）の減少、容易な品質管理、粘膜免疫の向上、②一回投与を目指した徐放アジュバンドの開発、③耐熱性ワクチンによる生ワクチンの力価の保持（ $40^{\circ}\text{C}$ 、3週）及び④多価ワクチンの開発が目標とな

っている。一方、先進国においても、老人医療の点からインフルエンザワクチンの開発が望まれている。又、ワクチン類はその適用によって患者の年齢性別を問わず投与される機会が多いが、その物性上、経口、経皮、直腸、及び舌下投与による接種では十分な免疫効果が期待できないので、現在は専ら皮下注射による接種が行われている。又、コンポーネントワクチンの経鼻投与接種が簡易な方法として期待されているが、従来の単純な抗原投与では十分な免疫効果が得られていない。

10 【0004】 一方薬効を有する活性ペプチド、例えばインシュリン、カルシトニン、エルカトニン、サケカルシトニン、酢酸プセレリン (Gn-RH 誘導体)、酢酸リユープロレリン (LH-RH 誘導体)、ソマトロピン、及びグルカゴン等は疾病の治療に不可欠な薬剤であるが、これらはいずれも腸管粘膜、直腸粘膜、舌下及び健常皮膚からは殆ど吸収されず、また消化管内のプロテアーゼにより分解され失活するので経口、経皮、直腸及び舌下投与による薬効は殆ど期待できない。そのため、インシュリン、酢酸プセレリン及び酢酸リユープロレリンは皮下、  
20 エルカトニンやカルシトニンは筋肉内に注射投与されている。

【0005】 薬剤の注射投与、特に皮下注射は患者に苦痛を与えるとともに、薬剤によっては体内代謝が速いので頻回投与を余儀なくされクオリティ オブ ライフ (Quality of Life) が著しく損なわれる。また注射による頻回投与は皮膚に対する侵襲、注射針由来のコンタミネーション及び感染の恐れもあり、可能であれば経口、点眼、点鼻などの最も簡便な投与方法が特に低開発国ではメリットが大きい。

30 【0006】 近年、ワクチン又は薬効を有する活性ペプチドについては、非注射的で、自己投与が可能であると共に薬効が持続し得る投与方法の開発が望まれている。そこで、一般にペプチド系の薬剤については、注射以外の経口、経皮、直腸及び舌下投与では薬効を期待できるバイオアベイラビリティを得ることは困難である、との認識から、鼻腔粘膜を投与部位として選択しペプチド系の薬剤を経鼻的に投与することによってその効果を得ようとする試みがなされて来た。その結果、液剤や散剤の鼻腔内への噴入法による若干の製品が実用化されている。しかしながら、その殆どは鼻腔内の洗浄、殺菌、鎮痛及び消炎等の局所的な薬効を目的としたものである。

40 【0007】 一方、全身的な薬効を目的とした経鼻投与方法についても種々な薬剤について検討が加えられているが、殆ど実用化されるに至っていない。その理由としては、例えば経鼻投与では薬効の発現が十分に期待できない、鼻粘膜に対する局所刺激性が高い、鼻腔部内で薬剤が不安定、薬剤の味や匂いが悪い、経鼻投与による薬効の発現は十分に期待できる結果であるが、薬剤自体が経口や注射投与方法でも十分であり特に経鼻投与に依存  
50 する必要がない、等が挙げられる。しかしながら、現実

には薬効を有する活性ペプチドについて未だ十分と言えぬまでも、既にカルシトニンについては鼻腔内スプレー液製剤やフロンガス噴射粉末懸濁鼻腔内スプレー製剤が、又酢酸ブセレリンについては点鼻液等の製品が開発されている。これらの経鼻投与方法による製品が実用化に至った背景としては、鼻腔内の鼻粘膜固有層には静脈叢が発達しており、腸管粘膜、直腸粘膜、舌下及び健常皮膚からは殆ど吸収されない生理活性ペプチドが、この鼻粘膜固有層からは吸収され、全身循環にはいることにより薬効が発現され得たことが挙げられる。

#### 【0008】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これらの生理活性ペプチドの既存製品においてはなお吸収率効果の持続性の面で十分に性能が発揮されているとは言い難い。又、経鼻投与した時の鼻腔粘膜に対する刺激性、噴霧製剤特有の冷感刺激、点鼻液では投与後の流失等の欠点も克服されていない。

【0009】そこで本発明はワクチン又は薬効を有する活性ペプチドについて、ワクチン接種の効率をあげると共に活性ペプチドの吸収率を改善し、臨床的效果、使用

#### 【0010】

【課題を解決するための手段】ワクチン又は薬効を有する活性ペプチドの臨床的效果を発現させるためには、ワクチン又は薬効を有するペプチドを鼻腔粘膜に運び、そこで遊離させ、血中へ移行・吸収させるための運搬体（キャリア）が必要である。このキャリアは固体又は懸濁液の状態

でワクチン又は薬効を有するペプチドを適度の力で付着し、鼻腔粘膜の粘膜層に到着したらこれを遊離する性質を有することが必要である。

【0011】そこでまず、この目的に叶う性能を備え、生体に対し極めて不活性かつ、無害であり、余計な不純物などを含まず、なおかつヒトへの投与前例がある粉末担体の探索を鋭意行

った。その結果、イオン交換樹脂（有機ポリマー）及び吸着樹脂（有機ポリマー）を発見した。

【0012】さらにイオン交換樹脂のうち、特に陽イオン交換樹脂はインシュリンのような酸性蛋白質を固体の状態では物理的に付着させるが、粘液中では電氣的にマイナスに荷電した陽イオン交換樹脂と同じくマイナスに荷電したインシュリンのような酸性蛋白質とは互いに電氣的に反発するため、これを遊離する。従って、陽イオン交換樹脂はインシュリンのような酸性蛋白質のキャリアとして適している。

【0013】その結果、平均粒子径が200 $\mu$ m以下のイオン交換樹脂、又は吸着樹脂の粉末とワクチン類の混合懸濁液を鼻腔内へ投与することにより十分な予防接種効果が期待できること、及びイオン交換樹脂又は吸着樹脂の粉末と薬効を有する活性ペプチド粉末の均一な混合

物を鼻腔内へ投与することにより、これらの薬剤の有効な臨床的治療効果が期待できることを見出した。

【0014】前述の目的及び効果を達成するために本発明における懸濁液又は粉末の経鼻投与用製剤は、イオン交換樹脂及び吸着樹脂の粉末を各々単独に又は二種以上を併用し、これにワクチン類又は薬効を有する活性ペプチドを配合したことからなるものである。

【0015】これらの粉末担体に対するワクチン又は薬効を有する活性ペプチドの配合方法としては特に限定はなく、両者を物理的に均一に、又安定に混合することができればいかなる方法でも良い。この場合、例えば①ワクチン類の水溶液又は懸濁液にイオン交換樹脂及び吸着樹脂の粉末を加えて混合懸濁液を調製する。又は、②任意の相対湿度環境下で、ワクチン乾燥粉末又は薬効を有する活性ペプチド粉末をイオン交換樹脂又は吸着樹脂の粉末と単純攪拌混合、乳鉢混合又はボールミル混合する。③ ①の混合懸濁液を蒸発乾燥して粉末とする。④ ②の粉末混合の際にエタノール等の有機溶媒を加えて混合均一性を高める、等の各方法が挙げられる。

【0016】本発明の製剤を粉末状態で鼻腔内に投与する場合には、投与局所において異物感が少なく、噴霧投与し易く、また飛散性が高すぎないことが必要である。従って本発明に用いるイオン交換樹脂及び吸着樹脂の粉末の平均粒子径は200 $\mu$ m以下、より好ましくは10～150 $\mu$ m、さらに好ましくは40～70 $\mu$ mである。イオン交換樹脂は分離精製に应用される物質であるが、イオン交換樹脂の粉末としては、具体的には例えば官能基としてスルホン酸、カルボン酸、又はこれらの塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩など）を結合したポリスチレン、メタクリル樹脂、アクリル樹脂、フェノールホルムアルデヒド樹脂、セルロース重合体、デキストラン重合体（具体的には、日局ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、日局ポリスチレンスルホン酸カルシウム、アンバーライトIRP64、アンバーライトCG-50、アンバーライトDP-1、ダーウウェックス-2など）が挙げられる。陰イオン交換樹脂としては、例えば官能基として第四級アンモニウム又はその塩（例えば塩化物など）具体的にはコレスチラミン、アンバーライトIRP67、アンバーライトIRA-68、ダーウウェックス50Wなどが挙げられる。

【0017】次に、吸着樹脂も分離精製に应用される物質であるがその粉末としては、例えばスチレンジビニルベンゼン（具体的には、ダイアイオンHP10、ダイアイオンHP20、セバピーズ207、アンバーライトXAD2、レワテイトOC1031、ドーライトES861など）、メタアクリル酸エステル（具体的にはダイアイオンHP2MG、アンバーライトXAD-7など）、ポリエチレン、塩化ビニル樹脂及びスルホキシドアミノ酸などが挙げられる。

【0018】本発明の製剤の中で、ワクチン又は薬効を有する活性ペプチドの粉末粒子は、混合操作により担体

である水不溶性又は水難溶性高分子の粉末粒子に付着状態で存在し、製剤の鼻腔内への投与後に、これらの薬剤は粘膜の粘液層に製剤中から遊離し鼻腔内粘膜を経由して吸収される。従って、本発明で配合されるこれらの薬剤の粉末粒子は粉末担体への付着性をより良くするために微細であることが望ましいが、その平均粒子径は30  $\mu\text{m}$  以下、より好ましくは20  $\mu\text{m}$  以下である。

【0019】ヒト鼻腔内に対する本発明の製剤の投与総重量は粉末状で約5～50mg、より好ましくは10～30mg、更に好ましくは15～25mg程度であり、この場合\*

ワクチン類	一回有効投与量 (担体粉末5～50mgに混合付着)
ジフテリア	6ないし120Lf
百日せき	4ないし16IU
麻疹	5000ないし20000TCID <sub>50</sub>
風疹	1000ないし4000TCID <sub>50</sub>
インフルエンザ	70ないし1300CCA
日本脳炎	0.25ないし2.0ml
コレラ	4ないし80億個
おたふくかぜ	5000ないし20000TCID <sub>50</sub>
水痘	1000ないし4000PFU
B型肝炎	10 $\mu\text{g}$ ないし80 $\mu\text{g}$
破傷風	5ないし20Lf
BCG	12ないし320mg

その他のワクチン類としてウイルス病がある。

【0022】本発明の製剤に配合する薬効を有する活性ペプチドとしては、局所刺激性が弱く経鼻投与可能なものであれば特に限定はないが、例えばインシュリン、グルカゴン、カルシトニン、ガストリン、副甲状腺ホルモン、アンジオテンシン、成長ホルモン、セクレチン、黄体刺激ホルモン（プロラクチン）、サイロトロピックホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモン（チロトロピン）、黄体形成ホルモン刺激ホルモン、※

\*合には製剤中に有効投与量のワクチン類又は薬効を有する活性ペプチドを配合し、これに担体粉末を加えて全量を投与総重量とする。又、懸濁液状では0.1～2.5ml、より好ましくは0.2～2.0ml、更に好ましくは0.3～1.5ml程度である。この際、両者の混合重量比率については特に限定はなく、各薬剤と担体粉末の種類の組合せによって決定される。

【0020】本発明の製剤に配合するワクチン類としては例えば以下の種類とその有効投与量が挙げられる。

【0021】

※バソプレシン、オキシトシン、プロチレリン、コルチコトロピン及びソマトロピン等のペプチドホルモン、成長ホルモン刺激因子（ソマトスタチン）、G-CSF、エリスロポエチン、EGF、インターフェロン及びインターロイキン等の生理活性蛋白、SOD及びその誘導体、ウロキナーゼ、及びリゾチーム等の酵素が挙げられ、また各薬剤に対して例えば以下の有効投与量が挙げられる。

【0023】

薬効を有する活性ペプチド、	一回有効投与量：担体粉末5～50mgに混合付着
インシュリン	4ないし80単位
カルシトニン	10ないし320単位
エルカトニン	10ないし320単位
サケカルシトニン	10ないし320単位
酢酸ブセレリン (Gn-RH誘導体)	0.1ないし0.5mg
酢酸リユープロレリン (LH-RH誘導体)	0.1ないし0.5mg
ソマトロピン	4ないし60IU
グルカゴン	0.25ないし5mg

【0024】本発明の製剤中の各薬剤を安定に保持すること、及び薬剤の種類によってはその絶対重量が少なくても正確な混合操作が不可能な場合は増量剤としてゼラチン、コハク酸ゼラチン、分解ゼラチン及びヒト血清アルブミン等の蛋白質、アスパラギン酸等のアミノ酸及びマンニトール等の糖類等を加えても良く、これらの安定化剤又は増量剤と各薬剤との混合方法は特に限定されない。また、増量剤と各薬剤との混合比率も特に限定されない。

【0025】また、本発明の製剤には粉末としての流動性を高めるために0.1～2重量パーセント程度の滑沢剤（具体的には、タルク、ロイシン、ステアリン酸マグネシウムなど）を加えても良い。

【0026】本発明の製剤には、鼻腔内での製剤の粘膜に対する付着固定性を高めるために、また懸濁液の分散安定化を図るために、水溶性高分子粉末（具体的には、平均粒子径が約0.5～200、より好ましくは2～100  $\mu\text{m}$  のポリアクリル酸とポリメタアクリル酸、及び

これらのナトリウム塩、カリウム塩等の金属塩類、ポリ  
 アクリルアミド等の水溶性アクリル高分子で、その分子  
 量が約3万以上、より好ましくは5万~1000万以上  
 の物、カルボキシビニルポリマー（カルボボールR）、  
 メチルセルロース類、エチルセルロース類、ヒドロキシ  
 メチルセルロース類、ヒドロキシプロピルメチルセル  
 ロース類、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメ  
 チルキチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコ  
 ール、エステルガム、ポリブテン、ヒドロキシプロピル  
 澱粉、カルボキシメチル澱粉、ポリビニルエーテル、及  
 びポリエチレンオキッドでその平均分子量が2万~90  
 0万、より好ましくは10万~700万の物、更に天然高  
 分子としてはヒアルロン酸、アルギン酸ナトリウム、ゼ  
 ラチン、グルテン、カルボキシメチル澱粉、ヒドロキシ  
 プロピル澱粉、アラビアゴム、マンナン、デキストラ  
 ン、トラガント、アミロペクチン、ザンサンガム、ケル  
 ガム、ローカストビーンガム、カゼイン、ポリビニルエ  
 ーテル、ペクチン、等の粉末など）を加えても良い。

【0027】本発明の製剤で粉末状のものは、油脂類  
 （具体的には、ワセリン、プラスチックベース及び中鎖脂肪  
 酸グリセリンエステルなど）及び多価アルコール類（具  
 体的には、グリセリンなど）等に配合し、非水性懸濁液  
 又は軟膏の形態にして経鼻投与する事もできる。

【0028】更に、本発明の製剤には、矯味、矯臭の目  
 的で各種の香料、甘味料、糖類粉末、アミノ酸類粉末及  
 び有機酸等を加えても良く、生理活性ペプチドの安定化  
 の目的で水溶性の酸及び塩基とその塩類及びキレート剤  
 等を加えても良い。

【0029】

【発明の実施の形態】以下に本発明の製剤を実験例によ  
 って説明する。

【0030】実験例1. 本発明のインシュリン製剤のウ  
サギにおける経鼻投与

(1) 試料の調製

インシュリン粉末40mgと担体粉末200mgとをメノウ  
 乳鉢にとり室温・相対湿度30~40%下で10分間乳  
 棒で均一に混合する。更に、担体粉末200mgを加え2  
 0分間同様に混合する。更に担体粉末560mgを加え2  
 0分間同様に混合しインシュリンを配合して本発明の製  
 剤を得る。この製剤のインシュリン25単位相当量をゼ  
 ラチン硬カプセルに充填し試料とした。なお、各試料に  
 配合した担体粉末は以下のとおり。

試料 I : 平均粒子径40 $\mu$ mの日局ポリスチレンスル  
 ホン酸ナトリウム

試料 II : 平均粒子径55 $\mu$ mのポリスチレンスルホン  
 酸カルシウム

試料 III : 平均粒子径45 $\mu$ mのスチレンジビニルベン  
 ゼン（ダイアイオンHP10）

【0031】(2) 実験方法

インシュリン感受性試験（速効型インシュリン1IU/kg  
 を皮下投与）により選抜された、11週齢・体重2.8  
 0~3.21kgの雄性Std:NZW系ウサギ8羽を用い、ジ  
 アゼパム3mg/kgの皮下投与により鎮静化させた後、試  
 料をウサギ経鼻投与用に改造したバブライザー（帝人株  
 式会社）を用いて経鼻投与した。また、比較対照として  
 インシュリン水溶液の3IU/匹を皮下投与した。耳介静  
 脈より、投与前、投与15、30、45、60、90、  
 120、150、180、240、300及び360分  
 後に採血し、血漿中インシュリン濃度を測定した。更  
 に、電極式簡易血糖測定器（トーエコースパーII、株  
 式会社京都第一科学/マリオン・メレル・ダウ1株式会  
 社製）を用いて血糖値を測定した。

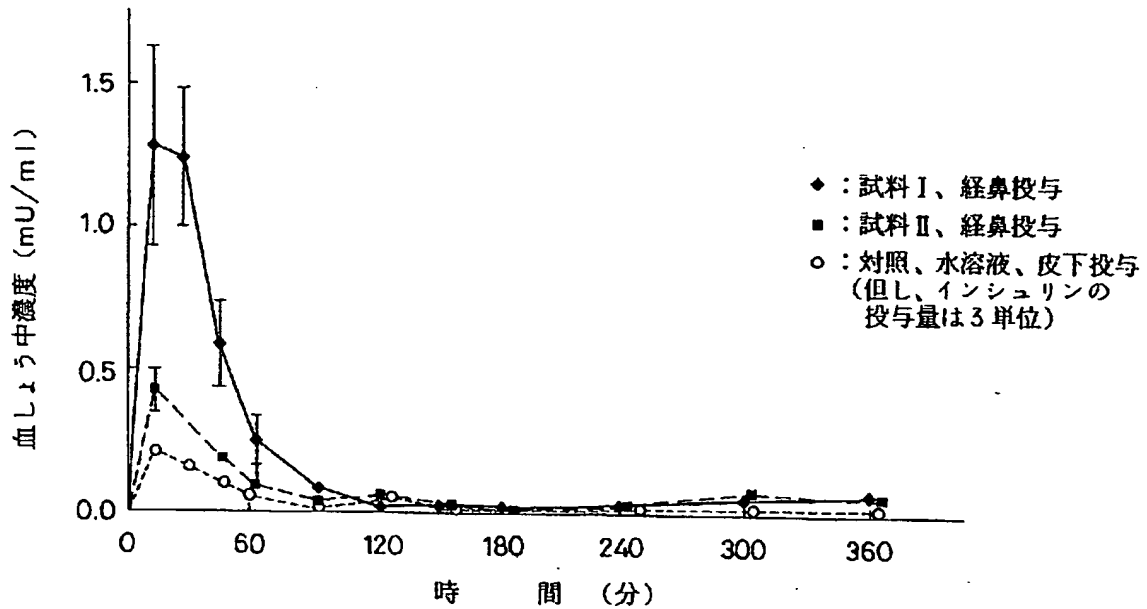
【0032】(3) 結果

血漿中インシュリン濃度に関する実験結果を下記の表1  
 に示す。

【0033】

【表1】

ウサギにおけるインシュリン25単位の経鼻投与後の  
血しょう中濃度変化



【0034】(4) 考察

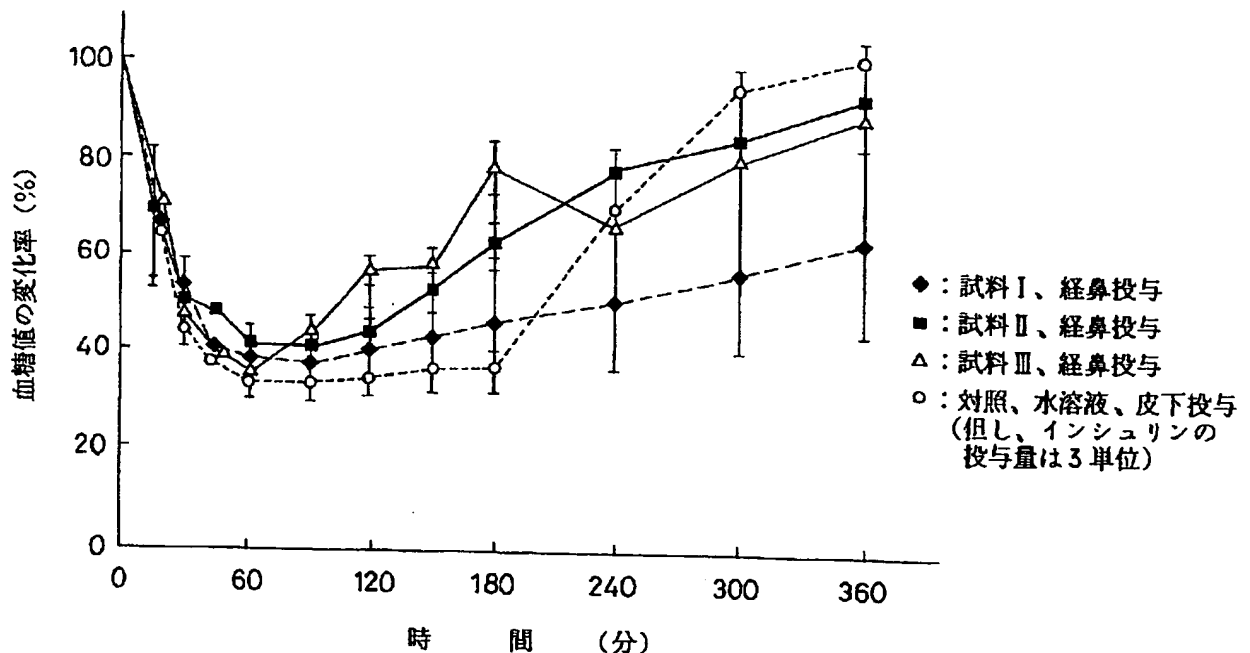
表1の結果から明らかなように、担体粉末として日局ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリスチレンスルホン酸カルシウム又はスチレンジビニルベンゼン（ダイアイオン HP10）を用いた本発明の製剤を経鼻投与するこ

20 \*とにより、インシュリンは吸収されて血中に移行した。その結果、下記の表2に示されるように、顕著に血糖値を低下させ得ることが判明した。

【0035】

【表2】

ウサギにおけるインシュリン25単位の経鼻投与後の  
血糖値の変化



【0036】実験例2. 本発明インフルエンザワクチン  
製剤のマウスにおける経鼻投与

(1) 試料の調製

抗原液（インフルエンザ・粗HA蛋白2.15mg/ml、注射用精製水）10 $\mu$ l及び担体（平均粒子径40 $\mu$ mの日局ポリスチレンスルホン酸ナトリウム又は平均粒子径45

$\mu$ mのポリスチレンスルホン酸カルシウム粉末の各0.5g/ml懸濁液、注射用精製水）20 $\mu$ lをそれぞれ混和、1時間攪拌して混合水性懸濁液とする。

【0037】(2) 実験方法

各3群10匹のBa1b/c系6~8週齢の雌性マウスを用い、第1群には抗原液1 $\mu$ l、第2と第3群には各

々日局ポリスチレンスルホン酸ナトリウム又はポリスチレンスルホン酸カルシウム粉末を用いた混合水性懸濁液の3 $\mu$ lを経鼻投与した。投与4週後に心臓採血して血清を分離すると共に、PBS 1mlを用いて鼻腔洗浄液を得た。次に、各血清及び鼻腔洗浄液検体中の総免疫グロブリン(IgG, IgM, IgA)及びHA蛋白特異的抗体(I\*イオン交換樹脂担体を用いたインフルエンザワクチンの経鼻投与による免疫応答

\*gA, IgG)を酵素抗体法(ELISA)にて定量した。

### 【0038】(3) 結果

HA 特異的IgAの定量結果を下記の表3に示す。

### 【0039】

### 【表3】

	HA特異的IgA *	
	鼻洗浄液	血清
HA 単独 (対照)	< 2	< 2
HA + 日局ポリスチレンスルホン酸ナトリウム	2 <sup>5</sup>	2 <sup>3</sup>
HA + ポリスチレンスルホン酸カルシウム	2 <sup>3</sup>	2 <sup>3</sup>

\*ELISAで陽性(OD < 0.3)を示す希釈倍数

### 【0040】(4) 考察

日局ポリスチレンスルホン酸ナトリウム及びポリスチレンスルホン酸カルシウム等のイオン交換樹脂を担体として用いたインフルエンザワクチンの経鼻投与により、高い免疫賦活が引き起こされることが表3の結果から明らかである。即ち、本発明のワクチンとイオン交換樹脂からなる製剤は免疫賦活能を有するので、経鼻投与できる予防接種剤として、インフルエンザのほか、麻疹、百日咳、及びジフテリアワクチン等に有効であると期待される。

### 【0041】

【実施例】次に、実施例により本発明の内容を具体的に説明する。

【0042】(実施例1) インフルエンザワクチン(抗原液; インフルエンザ・粗 HA 蛋白2.15mg/ml水溶液、注射用精製水)2l及び担体(平均粒子径40 $\mu$ mの日局ポリスチレンスルホン酸ナトリウム粉末の各0.5g/ml 懸濁液、注射用精製水)4lをそれぞれ混和、1時間搅拌して混合水性懸濁液とする。一回当たり、この懸濁液の0.6mlをヒト鼻腔内に噴霧又は滴下投与する。

【0043】(実施例2) ジフテリアワクチン(ジフテリアトキソイド約30lf/ml + アルミニウム塩の懸濁液)2lに平均粒子径30 $\mu$ mのポリスチレンスルホン酸カルシウム粉末を0.5g/mlの濃度で添加し、2時間

搅拌して混合水性懸濁液とする。一回当たり、この懸濁液の1mlをヒト鼻腔内に噴霧又は滴下投与する。

【0044】(実施例3) 乾燥弱毒性麻疹ワクチンの凍結乾燥粉末の4 $\times 10^8$ TCID<sub>50</sub>を平均粒子径40 $\mu$ mの日局ポリスチレンスルホン酸ナトリウム粉末の200gとをメノウ製のボールミル乳鉢に仕込み室温・相対湿度20~30%下で10分間回転搅拌し均一に混合する。更に、この担体粉末200gを加え20分間同様に混合する。更に、この担体粉末560gを加え20分間同様に混合し麻疹ワクチンを配合して本発明の製剤を得る。この製剤の10000TCID<sub>50</sub>相当量の約25mgを日局4号ゼラチン硬カプセルに充填し、PTP包装後、アルミ袋に入れて製品とする。本製品はヒトに鼻腔内に噴霧投与する。

【0045】(実施例4) 乾燥弱毒性オタフクカゼワクチンの凍結乾燥粉末の2.8 $\times 10^8$ TCID<sub>50</sub>を平均粒子径40 $\mu$ mのスチレンジビニルベンゼン粉末(具体的には、ダイアイオンHP10)の200gとをメノウ製のボールミル乳鉢に仕込み室温・相対湿度20~30%下で10分間回転搅拌し均一に混合する。更に、この担体粉末200gを加え20分間同様に混合する。更に、この担体粉末560gを加え20分間同様に混合しジフテリアワクチンを配合して本発明の製剤を得る。この製剤の7000TCID<sub>50</sub>相当量の約25mgを日局4号ゼラチン硬カプセルに充填し、PTP包装後、アルミ袋に入れて

製品とする。

【0046】(実施例5) コレラワクチン(稲葉型及び小川型のS型コレラ菌20億個/0.5ml 含有白濁液) 2l に平均粒子径40 $\mu$ mの日局ポリスチレンスルホン酸ナトリウム粉末を0.5g/mlの濃度で混和、1時間攪拌して混合水性懸濁液とする。一回当たり、稲葉型及び小川型のS型のコレラ菌20億個相当量の懸濁液の0.6mlをヒト鼻腔内に噴霧又は滴下投与する。

【0047】(実施例6) 乾燥弱毒性水痘ワクチンの乾燥粉末の $1.2 \times 10^8$ PFUを平均粒子径40 $\mu$ mのポリスチレンスルホン酸カルシウム粉末の200gとをメノウ製のボールミル乳鉢に仕込み室温・相対湿度30~40%下で10分間回転攪拌し均一に混合する。更に、この担体粉末200gを加え20分間同様に混合する。更に、この担体粉末560gを加え20分間同様に混合し乾燥弱毒性水痘ワクチンを配合して本発明の製剤を得る。3000PFU相当量の製剤約25mgを日局4号ゼラチン硬カプセルに充填し、PTP包装後、アルミ袋に入れて製品とする。

【0048】(実施例7) 日本脳炎ワクチン(日本脳炎ウイルスを含む白濁液 10ml/瓶、稲葉型及び小川型のS型コレラ菌20億個/0.5ml 含有白濁液) 2l に(平均粒子径40 $\mu$ mの日局ポリスチレンスルホン酸ナトリウム粉末を0.5g/mlの濃度で混和、1時間攪拌して混合水性懸濁液とする。この懸濁液の1mlをヒト鼻腔内に噴霧又は滴下投与する。

【0049】(実施例8) 沈降破傷風トキソイド(破傷風トキソイド+アルミニウム塩の懸濁液、約10Lf/ml) 2l に平均粒子径40 $\mu$ mの日局ポリスチレンスルホン酸ナトリウム粉末を0.5g/mlの濃度で混和、1時間攪拌して混合水性懸濁液とする。破傷風トキソイド5Lf相当量を含むこの懸濁液の0.5mlをヒト鼻腔内に噴霧又は滴下投与する。

【0050】(実施例9) 組換え沈降B型肝炎ワクチン(組換えHBs抗原タンパク20 $\mu$ g/ml) 2l に平均粒子径40 $\mu$ gの日局ポリスチレンスルホン酸ナトリウム粉末を0.5 $\mu$ m/mlの濃度で混和、1時間攪拌して混合水性懸濁液とする。組換え沈降B型肝炎ワクチン10 $\mu$ g相当量を含むこの懸濁液の0.5mlをヒト鼻腔内に噴霧又は滴下投与する。

【0051】(実施例10) 乾燥BCGワクチン(カルメット・گران菌)の乾燥粉末の100gを平均粒子径40 $\mu$ mのポリスチレンスルホン酸カルシウム粉末の100gとをメノウ製のボールミル乳鉢に仕込み室温・相対湿度30~40%下で10分間回転攪拌し均一に混合する。更に、この担体粉末200gを加え20分間同様に混合する。更に、この担体粉末200gを加え20分間同様に混合し乾燥BCGワクチンを配合して本発明の製剤を得る。12mg相当量の組成物約60mgを日局4号ゼラチン硬カプセルに充填し、PTP包装後、アルミ

袋に入れて製品とする。

【0052】(実施例11) 乾燥弱毒性風疹ワクチンの乾燥粉末 $8 \times 10^7$ TCID<sub>50</sub>を平均粒子径40 $\mu$ mのポリスチレンスルホン酸カルシウム粉末の200gとをメノウ製のボールミル乳鉢に仕込み室温・相対湿度30~40%下で10分間回転攪拌し均一に混合する。更に、この担体粉末200gを加え20分間同様に混合する。更に、この担体粉末560gを加え20分間同様に混合し乾燥弱毒性風疹ワクチンを配合して本発明の製剤を得る。2000TCID<sub>50</sub>相当量の組成物約25mgを日局4号ゼラチン硬カプセルに充填しPTP包装後、アルミ袋に入れて製品とする。

【0053】(実施例12) インシュリン粉末40gと平均粒子径40 $\mu$ mの日局ポリスチレンスルホン酸ナトリウム粉末200gとをメノウ製のボールミル乳鉢に仕込み室温・相対湿度30~40%下で10分間回転攪拌し均一に混合する。更に、この担体粉末560gを加え20分間同様に混合しインシュリンを配合して本発明の製剤を得る。この製剤のインシュリン25単位相当量の約25mgを日局4号ゼラチン硬カプセルに充填し、PTP包装後、アルミ袋に入れて製品とする。本製品はパブライザーを用いてヒトに経鼻投与する。

【0054】(実施例13) インシュリン粉末40gと平均粒子径38 $\mu$ mのアンバーライトIRP64粉末200gとをメノウ製のボールミル乳鉢に仕込み室温・相対湿度30~40%下で10分間回転攪拌し均一に混合する。更に、この担体粉末200gを加え20分間同様に混合しインシュリンを配合して本発明の製剤を得る。この製剤のインシュリン25単位相当量の約25mgを日局4号ゼラチン硬カプセルに充填し、PTP包装後、アルミ袋に入れて製品とする。本製品はパブライザーを用いてヒトに経鼻投与する。

【0055】(実施例14) 酢酸ブセレリン粉末30gと平均粒子径38 $\mu$ mのアンバーライトIRP64粉末300gとをメノウ製のボールミル乳鉢に仕込み室温・相対湿度30~40%下で10分間回転攪拌し均一に混合する。更に、この担体粉末200gを加え20分間同様に混合する。更に、この担体粉末2500gを加え20分間同様に混合し酢酸ブセレリンを配合して本発明の製材を得る。この製剤の酢酸ブセレリン300 $\mu$ g相当量の30mgを日局4号ゼラチン硬カプセルに充填し、PTP包装後、アルミ袋に入れて製品とする。

【0056】(実施例15) グルカゴン粉末100gと平均粒子径40 $\mu$ mの日局ポリスチレンスルホン酸ナトリウム粉末500gとをメノウ製のボールミル乳鉢に仕込み室温・相対湿度40~50%下で30分間回転攪拌し均一に混合する。更に、この担体粉末400gを加え20分間同様に混合する。更に、この担体粉末300g



を加え20分間同様に混合しグルカゴンを配合して本発明の製剤を得る。この製剤のグルカゴン1000 $\mu$ g相当量の40mgを日局4号ゼラチン硬カプセルに充填し、PTP包装後、アルミ袋に入れて製品とする。

【0057】(実施例16) インシュリン粉末40gと平均粒子径40 $\mu$ mのスチレンジビニルベンゼン(ダイアイオンHP)粉末200gとをメノウ製のボールミル乳鉢に仕込み室温・相対湿度30~40%下で10分間回転攪拌し均一に混合する。更に、この担体粉末200gを加え20分間同様に混合する。更に、この担体粉末560gを加え20分間同様に混合しインシュリンを配合して本発明の製剤を得る。この製剤のインシュリン25単位相当量の約25mgを日局4号ゼラチン硬カプセルに充填し、PTP包装後、アルミ袋に入れて製品とする。

【0058】(実施例17) インシュリン粉末40gと平均粒子径40 $\mu$ mのスチレンジビニルベンゼン(ダイアイオンHP)粉末200gとをメノウ製のボールミル乳鉢に仕込み室温・相対湿度30~40%下で10分間回転攪拌し均一に混合する。更に、これにヒドロキシプロピルメチルセルロース10gと同上樹脂粉末190gを加え20分間同様に混合する。更に、同上樹脂粉末560gを加え20分間同様に混合しインシュリンを配合して本発明の製剤を得る。この製剤のインシュリン25単位相当量の約25mgを日局4号ゼラチン硬カプセルに充填し、PTP包装後、アルミ袋に入れて製品とする。

【0059】(実施例18) 酢酸ブセレリン粉末30gと平均粒子径38 $\mu$ mのアンバーライトIRP64粉末3

00gとをメノウ製のボールミル乳鉢に仕込み室温・相対湿度30~40%下で10分間回転攪拌し均一に混合する。更に、この担体粉末200gを加え20分間同様に混合する。更に、この担体粉末2500gと0.2gのメントールを加え20分間同様に混合し酢酸ブセレリンを配合して本発明の製剤を得る。この製剤の酢酸ブセレリン300 $\mu$ g相当量の30mgを日局4号ゼラチン硬カプセルに充填し、PTP包装後、アルミ袋に入れて製品とする。

10 【0060】(実施例19) インシュリン粉末40gと平均粒子径38 $\mu$ mのアンバーライトIRP64粉末200gとをメノウ製のボールミル乳鉢に仕込み室温・相対湿度30~40%下で10分間回転攪拌し均一に混合する。更に、この担体粉末200gを加え20分間同様に混合する。更に、この担体粉末200gを加え20分間同様に混合する。この混合粉末に中鎖脂肪酸グリセリンエステル360gを加え本発明の製剤を得る。この製剤のインシュリン25単位相当量の約25mgを点鼻により鼻腔内に投与する。

20 【0061】(実施例20) インシュリン粉末とゼラチンの各40gを水100mlと均一に混和し、次に真空乾燥して粉末とする。この粉末と平均粒子径38 $\mu$ mのアンバーライトIRP64粉末160gとをメノウ製のボールミル乳鉢に仕込み室温・相対湿度30~40%下で10分間回転攪拌し均一に混合する。以後、実施例13と同様の操作をして本発明の製剤を得る。この製剤のインシュリン25単位相当量の約25mgを日局4号ゼラチン硬カプセルに充填しPTP包装後、アルミ袋に入れて製品とする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	38/28		A 6 1 K 39/04	
	38/26		39/05	
	38/23		39/08	
	38/43		39/10	
	39/00		39/106	
	39/02		39/12	
	39/04		39/145	
	39/05		39/155	
	39/08		39/165	
	39/10		39/20	
	39/106		39/25	
	39/12		39/29	
	39/145		47/16	J
	39/155		47/26	J
	39/165		47/32	B
	39/20			E

39/25  
39/29  
47/16  
47/26  
47/32  
47/42

47/42  
9/14  
37/24  
37/26  
37/28  
37/30  
37/32  
37/48

J  
L  
U

(72)発明者 檜 垣 恵  
神奈川県川崎市宮前区有馬 4 - 2 - 24 -  
305

(72)発明者 五 十 嵐 理 慧  
神奈川県川崎市南生田 5 - 8 - 2  
(72)発明者 江 幡 徹 士  
東京都国立市北町 2 丁目 17 - 16